

**WIRKSAMKEIT DER MEDIKAMENTÖSEN
ANFALLSPROPHYLAXE
NACH GEHIRNOPERATIONEN**

Vergleich zweier Gruppen mit den Daten
katamnesterischer Erhebungen

Hans Hitzler

1977

AUS DER NEUROCHIRURGISCHEN KLINIK IM KLINIKUM GROSSHADERN

DIREKTOR: PROF. DR. MED. F. MARGUTH

WIRKSAMKEIT DER MEDIKAMENTÖSEN ANFALLSPROPHYLAXE

NACH GEHIRNOPERATIONEN

Vergleich zweier Gruppen mit den Daten katamnestischer

Erhebungen

INAUGURAL - DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

HANS HITZLER

aus

Dattenhausen

Jahr

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:..... Prof. Dr. A. Kollmannsberger

Mitberichterstatter:..... Prof. Dr. F. Marguth

Dekan:..... Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:....1.12.1977.....



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Methode	5
III. Material	6
1. Ausgewertetes Dokumentationsmaterial	6
1.1 Erfaste Patienten	6
1.2 Zur Datengewinnung verwertete Unterlagen	7
1.3 Daten, die von jedem Patienten erfaßt wurden	7
2. Darstellung der Vergleichbarkeit beider Gruppen (Strukturgleichheit)	7
2.1 Geschlechtsverteilung	7
2.2 Altersverteilung	8
2.3 Verteilung der Diagnosen die länger als 6 Monate nachbeobachtet werden konnten	10
2.4 Anatomische Lokalisation der intracraniellen, raumfordernden Prozesse	12
2.5 Dauer der Nachbeobachtung	14
2.5.1 Mittlere Nachbeobachtungszeit bei der Gesamtzahl der Patienten	16
2.5.2 Nachbeobachtungszeit bei den Patienten, die präoperativ keinen Anfall hatten und mindestens 6 Monate postoperativ nachbeobachtet werden konnten	16
IV. Ergebnisse	17
1. Vorbemerkung	17
2. Betrachtung des gesamten, zur Auswertung herangezogenen Patientenkollektivs	18
2.1 Krankheiten, die zum neurochirurgischen Eingriff führten	18
2.2 Anfallshäufigkeit und Anfallsart präoperativ	18
2.3 Art der intracraniellen Prozesse und Häufigkeit der Anfälle	19
2.4. Korrelation zwischen Lokalisation des intracraniellen Prozesses und Anfallshäufigkeit	20

3.	Ergebnisse bei der Betrachtung aller Patienten der jeweiligen Gruppe A und B	22
3.1	Antikonvulsiv behandelte Gruppe (<u>Gruppe A</u>)	22
3.1.1	Anfälle postoperativ	22
3.1.2	Anfälle präoperativ	22
3.1.3	Anfälle prä- und postoperativ	22
3.1.4	Anfälle erstmals postoperativ	22
3.1.5	Anfallsfreie Intervalle nach der Operation	22
3.1.6	Art der Anfälle	24
3.1.7	Beziehung zwischen der Art des intracraniellen Prozesses und der Anfallshäufigkeit	24
3.1.8	Zur Prophylaxe verwendete Antikonvulsiva	26
3.2.	Nicht prophylaktisch behandelte Gruppe (<u>Gruppe B</u>)	27
3.2.1	Anfälle postoperativ	27
3.2.2	Anfälle präoperativ	27
3.2.3	Anfälle prä- und postoperativ	28
3.2.4	Anfälle erstmals postoperativ	28
3.2.5	Anfallsfreie Intervalle nach der Operation	28
3.2.6	Art der Anfälle	29
3.2.7	Beziehung zwischen der Art des intracraniellen Prozesses und der Anfallshäufigkeit	29
4.	Zusammenfassung der Ergebnisse bei der Auswertung der Gruppe A und der Gruppe B	31
5.	Ergebnisse bei der Betrachtung nur der Patienten, die <u>präoperativ anfallsfrei</u> waren und <u>postoperativ länger als 6 Monate</u> nachbeobachtet werden konnten	32
5.1	Incidenzrate der postoperativen epileptischen Anfälle (statistischer Vergleich)	32
5.2.	Anfallsfreie Intervalle bei den länger als 6 Monate kontrollierten Patienten, die vor der Operation keinen Anfall hatten	35
6.	Ergebnisse bei der Auswertung nur der Patienten, die <u>länger als 2 Jahre</u> nachkontrolliert werden konnten.	36
6.1	Vergleich der postoperativen Anfallshäufigkeit bei den länger als 2 Jahre nachbeobachteten Patienten (statistischer Vergleich)	38

V.	Diskussion	40
VI.	Zusammenfassung	49
VII.	Literaturverzeichnis	51

I. Einleitung und Problemstellung

Neue diagnostische Verfahren, mit deren Hilfe intracranielle Prozesse frühzeitig und sicher erkannt werden können, führen zu einer immer größer werdenden Zahl von Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff am Gehirn vorgenommen wird. Ebenso nimmt der Anteil Schädelhirnverletzter bei Verkehrsunfällen mit Personenschäden ständig zu (34,77). Dieser Tatbestand führt zwangsläufig zu einem größeren Kreis von Patienten mit "drohender Epilepsie" (27).

MATTHES (36) nimmt an, daß sich bei nichtepileptischen Patienten im Anschluß an eine Hirnoperation in 10 bis 30 % der Fälle eine postoperative Epilepsie entwickelt.

Ein operativer Eingriff am Gehirn kann als eine Traumatisation verstanden werden. Bei der Eröffnung der Dura mater kommt es zu einer nachfolgenden Vernarbung. Diese Hirnduranarbe wird als einer der ausschlaggebenden Faktoren bei der Krampferzeugung bei Traumatikern angesehen (16,33,77).

Die posttraumatische Epilepsie kann nach Denny-Brown (11,11a) eingeteilt werden in:

1. Unmittelbare, posttraumatische Epilepsie, deren anatomische Grundlage eine Schwellung des Gehirngewebes mit Blutung nach Gefäßzerreißung, das perifokale Oedem sowie bei gedeckten Schädelhirntraumen die (Duret-Berner-)Blutungen sein können.

2. Eigentliche frühe posttraumatische Epilepsie. Anfälle entstehen hier nach einigen Tagen bis zu 1 Monat nach der Verletzung. Die anatomische Grundlage können eine größere intracranielle Blutung oder sekundäre Veränderungen im gequetschten Gehirn wie Gehirnbarrieren mit darauffolgendem Oedem, Zirkulationsveränderungen und Hypoxämie sein.

3. Späte posttraumatische Epilepsie. Sie entsteht nach einem bis mehreren Monaten nach der Hirnverletzung. Ihre anatomische Grundlage und Pathogenese bildet die meningocerebrale Narbe,

Gliosid an der Stelle des gequetschten Gehirns und chronische Hypoxie in der Umgebung der Narbe mit Übererregbarkeit der Neuronen (33,47,48,50,51,66,67,69,77).

Bei penetrierenden Schädelverletzungen beträgt die Epilepsieerwartung im Durchschnitt 37% (55,68). Die Angaben in der Literatur über die posttraumatische Epilepsieerwartung schwanken zwischen 17 und 50%. Schußverletzungen des Gehirns führen in 33% der Fälle zu posttraumatischen epileptischen Anfällen (66). STEINMANN (65) gibt an, daß von 40 Patienten, die an einem Oligodendrogliom operiert werden und präoperativ keine Anfälle hatten, postoperativ 7 Patienten (17,5%) Anfälle erlitten. Die Tabelle 1 auf der nächsten Seite zeigt eine Zusammenstellung von Häufigkeitsangaben zur posttraumatischen Epilepsie in der Literatur. Auffallend sind die großen Unterschiede der Prozentangaben bei den einzelnen Autoren. Dies dürfte darauf hinweisen, daß die Patientenkollektive hinsichtlich der Faktoren, die das Auftreten der posttraumatischen Epilepsie beeinflussen, nicht ohne weiteres vergleichbar sind.

Als wichtige Faktoren, die das Auftreten posttraumatischer Anfälle begünstigen, werden in den einzelnen Arbeiten vor allem die Schwere der Verletzung, die Lokalisation der Schädigung, Komplikationen in der Heilungsphase und bei den Tumoren die Geschwulstart beschrieben (3,8,27,44,45,50,51,54,62,63,69,76,77).

Unter dem Eindruck der Zahlen in der Tabelle 1 ist es verständlich, daß seit Jahren immer wieder die Möglichkeit diskutiert wird, durch eine routinemäßige, antikonvulsive Prophylaxe die Anzahl der Patienten, die nach einer Verletzung des Gehirns oder einem operativen Eingriff am Gehirn einen Anfall bekommen, zu reduzieren (34,37,45,62,63,66,75).

FISCHGOLD habe 1946 als erster auf eine präventive Behandlung der Epilepsie nach Kopfverletzungen hingewiesen (50). Eine prophylaktische Medikation hält JANZ (27) in allen Fällen von penetrierenden Verletzungen der Zentroparietalregion und post-

operativ nach Gehirnabszessen für notwendig. Für ratsam hält er eine solche Behandlung bei penetrierenden Verletzungen schlechthin. Bei Gehirnkontusionen wird von ihm eine routinemäßige Kontrolle für vorteilhafter gehalten als eine routinemäßige Prophylaxe. POPEK und MUSIL (50) haben in einer klinischen Studie die Möglichkeit einer Prävention der posttraumatischen Epilepsie bei 73 Erwachsenen mit Kontusionen des Gehirns nachgewiesen. Dabei kam es bei einer Gruppe von 49 Patienten, die über 2 Jahre hinaus präventiv antiepileptisch behandelt wurden, zu keinem Anfall.

Tabelle 1

Zahlenangaben in der Literatur zur postoperativen-postraumatischen Epilepsiehäufigkeit.

Die Quellen sind unter den jeweiligen Autoren im Literaturverzeichnis zu finden.

Jahr der Ver- öffentl.	Autor	Epilep- siehäu- figkeit	Fallzahl	Art der Hirnschädigung
1930	Credner, L.	50% 19%	1234	offene Hirnverletzungen(HV) gedeckte Schädelhirntraumen(SHT)
1941	Ascroft, P.B.	45% 23%	317	off. HV ged. SHT
1951	Birkmayer, W.	47% 23%	-	off. HV off. HV
1952	Russel, R.W. u. C.W.M. Whitty	43%	820	off. HV
1954	Mc.Kissock nach Norlen, G.	18,7%	16	Angiome
1961	Caveness and Liss	40%	154	off. HV
1961	Walker, A.E. u. S.A. Jablon	33,8% 14,2%	759	off. HV ged. SHT
1964	Schulte, W.	13-15% 3%	-	off. HV ged. SHT
1969	Prill, A. und Rudzki, P.	10-(15)%	-	off. und ged. SHT
1969	Zacher, D.	24%	113	off. und ged. SHT
1970	Dietz, H.	3,5%	86	frontobasale HV
1970	Oberthür, B.	10-14% 3- 4%	490	off. HV ged. SHT
1970	Paillos, J.E.	32% 9%	2331	off. HV ged. SHT
1972	Mistler, O.	50%	-	off. und ged. SHT
1974	Sutherland, J.M.	33%	-	off. HV
1975	Matthes, A.	10-30%	-	nach chirurg.Eingriffen
1975	Steinmann, H.W.	17,5%	40	nach chirurg.Eingriffen (Oligodendrogliome)
1975	Pampus, I.	1-62%	Sammlung von Lite- raturan- gaben	off. HV und ged. SHT

Bei einer Gruppe von 24 Patienten, die nach Erkrankungsalter und Schwere des Traumas vergleichbar waren, kam es in 5 Fällen zu einem epileptischen Anfall. Sofort nach dem ersten Anfall wurde bei diesen 5 Patienten eine antiepileptische Behandlung begonnen und es trat kein weiterer Anfall auf.

Wie jede Epilepsiebehandlung muß auch eine richtig durchgeführte Prophylaxe eine Langzeitbehandlung sein, mit allen Nachteilen einer solchen, hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen und der Gefahr der unregelmäßigen Einnahme mit einem gleichsam provozierten epileptischen Anfall, oder einem Status epilepticus bei plötzlichem Medikamentenentzug (22,25,36,45,53,60).

Die Einleitung einer prophylaktischen, antiepileptischen Therapie nach einem chirurgischen Eingriff am Gehirn muß verantwortet werden, nicht zuletzt gegenüber dem Patienten, der ohne das Erlebnis eines Anfalles die Notwendigkeit einer solchen Behandlung nicht immer einsieht (22). In der Literatur sind kaum konkrete Hinweise zu finden, die die Entscheidung erleichtern würden, ob nach einer Gehirnoperation oder einer frischen Gehirnverletzung eine Epilepsieprophylaxe verordnet werden soll, oder ob es vorteilhafter ist, durch routinemäßige EEG-Kontrollen nach der Operation oder nach dem Unfall, die Entwicklung eines epileptogenen Herdes noch vor der klinischen Manifestation eines Anfalls zu erkennen, und erst dann eine Prophylaxe zu beginnen (27,53).

In der Diskussion über die Indikation zur Anfallsprophylaxe nach Gehirnoperation, wurde in der Neurochirurgischen Universitätsklinik München in den Jahren 1969 - 1973 ein Teil der Patienten prophylaktisch behandelt, ein anderer Teil nicht. In dieser Arbeit soll nun versucht werden, mit den gehirnoperierten Patienten der Jahre 1969 - 1973 zwei vergleichbare Gruppen zu bilden. Diese beiden Gruppen sollen dann hinsichtlich der postoperativ auftretenden, epileptischen Anfälle verglichen werden.

II. Methode

Im stationären Krankenblattarchiv der Neurochirurgischen Universitätsklinik München wurden die Jahrgänge 1969 mit 1973 systematisch durchgesehen.

Dabei wurden die Patienten ausgewählt, bei denen entweder ein intracranieller, raumfordernder Prozeß chirurgisch beseitigt wurde, oder ein intracranieller Gefäßprozeß chirurgisch angegangen wurde (Aneurysmen, Angiome), oder ein offenes Schädelhirntrauma chirurgisch versorgt wurde.

Die meisten dieser Patienten wurden zu einer ambulanten Kontrolluntersuchung in die poliklinische Abteilung der Neurochirurgischen Universitätsklinik München einbestellt. Die Krankenblätter der Patienten, die zu einer Kontrolluntersuchung erschienen waren, wurden im Krankenblattarchiv herausgesucht und der Verlauf hinsichtlich der antikonvulsiven Medikation, des Anfallszeitpunktes, der Anfallsart und der Anfallshäufigkeit entsprechend der Dokumentation erfaßt.

Da ein Teil der ausgewählten Patienten postoperativ in die Nervenklinik der Universität München verlegt wurde und dort auch die Nachuntersuchungen stattfanden, wurde der Krankheitsverlauf nach den oben angegebenen Kriterien im Krankenblattarchiv auch dieser Klinik verfolgt. Für die freundliche Überlassung des Archives wollen wir Herrn Professor Hippius und Herrn Professor Schrader danken.

Die nach den oben angegebenen Kriterien ausgewählten Patienten wurden dann in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Patientengruppe war postoperativ antikonvulsiv behandelt, die andere Patientengruppe wurde postoperativ nicht antikonvulsiv behandelt. Die beiden "untersuchten Gruppen" wurden hinsichtlich der Anfallshäufigkeit verglichen und statistisch ausgewertet.

III. Material

1. Ausgewertetes Dokumentationsmaterial

1.1 Erfaste Patienten

Aus den 7585 Patienten der Jahrgänge 1969 mit 1973 konnten aus den Krankenblättern der Neurochirurgischen Klinik nach den angegebenen Kriterien 453 Fälle ausgewählt werden.

Von den 453 Patienten wurden postoperativ 202 antikonvulsiv behandelt. Diese Patientengruppe soll im weiteren als Gruppe A bezeichnet werden.

Die 251 postoperativ nicht antikonvulsiv behandelten Patienten soll als Gruppe B bezeichnet werden.

Wie Tabelle 2 zeigt, konnten in den beiden Jahrgängen 1969 und 1970 mehr Fälle für die Gruppe A gefunden werden, in den Jahrgängen 1971, 1972 und 1973 waren mehr Fälle für die Gruppe B zu finden.

Tabelle 2

Anteil der Patientengruppen in den einzelnen Jahrgängen.

Jahrgang	gesamt	antikonvulsiv behandelte Gruppe A	unbehandelte Gruppe B
1969	83	53	30
1970	97	77	20
1971	91	38	53
1972	85	26	59
1973	97	8	89
Summe	453	202	251

1.2 Zur Datengewinnung verwertete Unterlagen

In den einzelnen Archiven wurden die folgenden Dokumente zu den untersuchten Patienten ausgewertet:

1. Begleitschreiben und Berichte der einweisenden Ärzte
2. Anamnese
3. Operationsberichte
4. Histologische Befunde
5. Stationäre Krankenblätter sowie die Krankenblätter der Ambulanz
6. EEG - Beurteilungen
7. Arztbriefe zur Entlassung und Verlegung
8. Verlaufsberichte von anderen Kliniken, Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten.

1.3 Daten, die von jedem Patienten erfaßt wurden.

Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Operationsdatum, Diagnose, histologische Diagnose; anatomische Lage der intracraniellen Veränderungen, Entlassungszeitpunkt aus der Neurochirurgischen Klinik, Beginn und Dauer der antikonvulsiven Medikation, Antikonvulsiva (Handelsname, Dosis), Zeitpunkt evtl. auftretender Anfälle, besonders wurde dabei auf das Auftreten des 1. Anfalles geachtet, Frequenz der Anfälle, Anfallstyp, Zeitpunkt der letzten Information in Bezug auf Anfälle und Medikation.

2. Vergleichbarkeit der beiden Gruppen (Strukturgleichheit)

Zur Frage der Vergleichbarkeit sollen im Folgenden die allgemeinen Merkmale in den Gruppen A und B beschrieben werden.

2.1 Geschlechtsverteilung

Tabelle 3 zeigt, daß der Anteil der beiden Geschlechter in den Patientengruppen ähnlich ist, rund 57% Männer und 43% Frauen

Tabelle 3

Geschlechtsverteilung in den beiden Gruppen

	gesamt	männlich	weiblich
Gruppe A, postoperativ Antikonvulsiva	202(100)	115(57)	87(43)
Gruppe B, postoperativ keine Antikonvulsiva	251(100)	141(56,2)	110(43,8)
Summe	453(100)	256(56,5)	197(43,5)

Die Zahlen in Klammern sind Prozentangaben der jeweiligen Gruppen-
gesamtheit.

2.2 Altersverteilung

Sowohl bei Gruppe A als auch bei Gruppe B ist der größte Teil der Patienten bei der Operation zwischen 20 und 60 Jahre alt.

Bei den antikonvulsiv behandelten Patienten ist der Jüngste 2,6 Jahre, der Älteste 68,8 Jahre alt.

Der Jüngste der nicht behandelten Patienten zählt 0,6 Jahre, der Älteste 74,7 Jahre.

Das Durchschnittsalter bei der Operation lag in der Gruppe A bei 39,9 Jahren, in der Gruppe B bei 41,4 Jahren.

Die nicht behandelten Patienten waren somit im Durchschnitt 1,5 Jahre älter als die behandelten Patienten. Werden sowohl Gruppe A als auch Gruppe B in zwei Kollektive aufgeteilt, nämlich ein Kollektiv, das die Fälle umfaßt, die bis zu 6 Monaten postoperativ nachbeobachtet werden konnten und das andere Kollektiv, das die Fälle umfaßt, die mehr als 6 Monate nachbeobachtet werden konnten, so zeigt sich, daß bei der Gruppe A das Durchschnittsalter der nur kurze Zeit nachbeobachteten Fälle mit 41,7 Jahre um 1,8 Jahre höher

war als das der länger nachbeobachteten. Bei der Gruppe B war das Durchschnittsalter des bis zu 6 Monate nachbeobachteten Kollektivs mit 43,7 Jahre um 2,3 Jahre höher als das der länger nachbeobachteten Fälle.

Tabelle 4 und Abb. 1 zeigt die Verteilung der Fälle auf die einzelnen Zehnjahresgruppen.

Tabelle 4

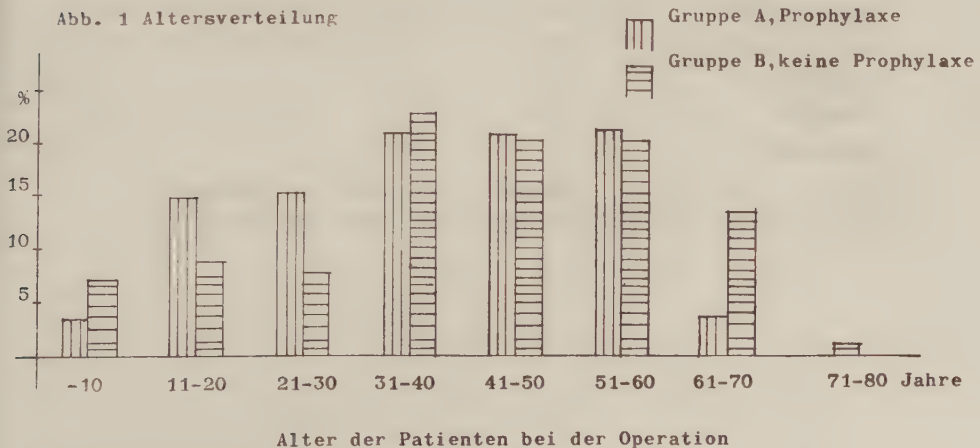
Altersverteilung in den beiden Gruppen

Die Angaben entsprechen dem Alter zum Zeitpunkt der Operation.

	-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80 Jahre
Gruppe A	7	30	31	42	42	43	7	0
202 (100)	(3,5)	(14,8)	(15,3)	(20,8)	(20,8)	(21,3)	(3,5)	(0)
Gruppe B	18	22	16	57	51	51	34	2
251 (100)	(7,2)	(8,8)	(6,4)	(22,7)	(20,3)	(20,3)	(13,5)	(0,8)
Insgesamt	25	52	47	99	93	94	41	2
453 (100)	(5,5)	(11,4)	(10,4)	(21,9)	(20,5)	(20,8)	(9,1)	(0,4)

Die Zahlen in den Klammern sind Prozentangaben der jeweiligen Gruppengesamtheit.

Abb. 1 Altersverteilung



2.3.1 Verteilung der Diagnosen auf die Gesamtheit der Patienten sowie auf die Gruppen A und B.

Tabelle 5

	gesamt Gruppe A + B	Gruppe A	Gruppe B
Mesodermale Tumoren	104(23,0)	50(24,7)	54(21,5)
Meningiome	93	47	46
Sarkome	11	3	8
Neuroepitheliale Tumoren	117(25,8)	58(28,7)	59(23,5)
Glioblastome	11	4	7
Oligodendrogliome	29	18	11
Astrocytome	60	26	34
Ependymome	17	10	7
Ektodermale Tumoren	9(2,0)	2(1,0)	7(2,8)
Kraniopharyangiome	9	2	7
Gefäßmißbildungen	79(17,4)	43(21,3)	36(14,3)
Aneurysmen	54	29	25
Angiome	25	14	11
Hämatome	87(19,2)	23(11,4)	64(25,5)
Sonstige raumfordernde Prozesse	57(12,6)	26(12,9)	31(12,4)
Granulome	4	3	1
Abszesse	15	7	8
Pneumatozelen	2	1	1
Impressionsfrakturen	20	5	15
Metastasen	12	7	5
Pinealom	1	1	-
Epidermoid	3	2	1
Gesamt	453(100)	202(100)	251(100)

2.3 Verteilung der Diagnosen

Es wurde jeweils die durch eine histologische Untersuchung des Operationspräparates gesicherte Diagnose erfaßt.

2.3.2 Verteilung der Diagnosen bei den Patienten der Gruppe A und Gruppe B, die länger als 6 Monate nachbeobachtet werden konnten.

Tabelle 6

	gesamt	Gruppe A	Gruppe B
Mesodermale Tumoren	73(25,5)	40(27,6)	33(23,2)
Neuroepitheliale Tumoren	83(28,9)	45(31,0)	38(26,8)
Ektodermale Tumoren	7(2,4)	2(1,4)	5(3,5)
Gefäßmißbildungen	52(18,1)	29(20,0)	23(16,2)
Hämatome	41(14,3)	14(9,7)	27(19,0)
Sonstige raumfordernde Prozesse	31(10,8)	15(10,3)	16(11,3)
Summe	287(100)	145(100)	142(100)

Die Tabellen 5 und 6 zeigen, daß der Anteil der Diagnosen, die zur neurochirurgischen Intervention führten, bei der antikonvulsiv behandelten Gruppe (A) ungefähr gleich groß ist, wie bei der nicht behandelten Gruppe (B).

2.4 Anatomische Lokalisation der intrakraniellen raumfordernden Prozesse.

Es wurden die Angaben in den Operationsberichten verwendet.

Tabelle 7

Hirntumorlokalisation innerhalb der Gruppen A und B bei den länger als 6 Monate postoperativ nachbeobachteten Patienten.

	Gruppe A		Gruppe B	
	Anzahl	%	Anzahl	%
frontal	32	22,1	27	19,1
frontobasal	6	4,1	8	5,6
trontotemporal	6	4,1	5	3,5
temporal	24	16,6	31	21,8
temporoparietal	4	2,7	7	4,9
parietal	20	13,8	16	11,4
parietooccipital	5	3,5	9	6,3
occipital	9	6,2	10	7,0
präcentral	13	9,0	6	4,3
parasagittal	4	2,7	4	2,8
Falx	2	1,4	-	-
Aneurysma				
a.carotis int.	4	2,7	4	2,8
a.c.media	3	2,1	4	2,8
a.com.ant.	12	8,3	9	6,3
a.com.post.	1	0,7	2	1,4
Summe	145	100,0	142	100,0

Die Tabelle 7 zeigt, daß bei der Verteilung der raumfordernden Prozesse auf die Gehirnregionen kein wesentlicher Unterschied zwischen der Patientengruppe A und der Patientengruppe B besteht.

Tabelle 8

Hirntumorlokalisation innerhalb der Gruppen A und B bei den bis zu 6 Monaten postoperativ nachbeobachteten Patienten.

	Gruppe A		Gruppe B	
	Anzahl	%	Anzahl	%
frontal	10	17,5	20	18,3
frontobasal	2	3,5	4	3,7
frontotemporal	-	-	3	2,8
temporal	18	31,5	18	16,5
temporoparietal	6	10,5	11	10,1
parietal	1	1,8	20	18,3
parietooccipital	3	5,3	5	4,6
occipital	-	-	6	5,5
präcentral	1	1,8	4	3,7
parasagittal	5	8,8	4	3,7
diffus	1	1,8	7	6,4
Aneurysma				
a.carotis int.	3	5,2	2	1,8
a.c.media	-	-	1	0,9
a.com.ant.	6	10,5	3	2,8
a.compest.	1	1,8	1	0,9
Summe	57	100,0	109	100,0

Diese Tabelle soll nur der Vollständigkeit halber hier aufgeführt werden.

2.5 Dauer der Nachbeobachtung

Ein wichtiges Kriterium für die Vergleichbarkeit der Gruppen A und B ist das postoperative Intervall, in dem die Patienten kontrolliert werden konnten. Dies ist deshalb wichtig, da Anfälle der späten, posttraumatischen Epilepsie in der Regel erst nach einer Latenzzeit in Erscheinung treten. Diese Latenzzeit beträgt nach HOFF und STROTZKA (24) ca. 4 - 7 oder 9 Monate.

Das durchschnittliche Intervall bis zur Manifestation von Spätanfällen wird von den meisten Autoren mit etwa 20 Monaten angegeben. (46). Nach anderen Autoren treten 75 bis 80% der Anfälle innerhalb von 2 Jahren nach einer Hirnverletzung auf (6,15,39,50,63,69).

Aus der folgenden Tabelle und der Abb. 2 kann ersehen werden, wieviele Patienten der jeweiligen Gruppe nach den entsprechenden, postoperativen Intervallen noch nachuntersucht werden konnten.

Tabelle 9

Beziehung zwischen Katamnesedauer und Anzahl der untersuchten Patienten der Gruppe A und Gruppe B.

Postoperatives Zeitintervall	Gruppe A		Nachuntersuchte Patienten	
	Anzahl	%	Gruppe B Anzahl	%
kürzer als 6 Mon.	202	100	251	100
länger als 6 Mon.	145	71,8	142	56,6
" als 9 Mon.	134	66,3	118	47,9
" als 1 Jahr	119	58,9	102	40,6
" als 1,5 Jahre	93	46,0	66	26,2
" " 2 "	76	37,6	53	21,1
" " 3 "	53	26,2	27	10,8
" " 4 "	27	13,4	17	6,8
" " 5 "	8	4,0	11	4,4
" " 6 "	4	2,0	6	2,4

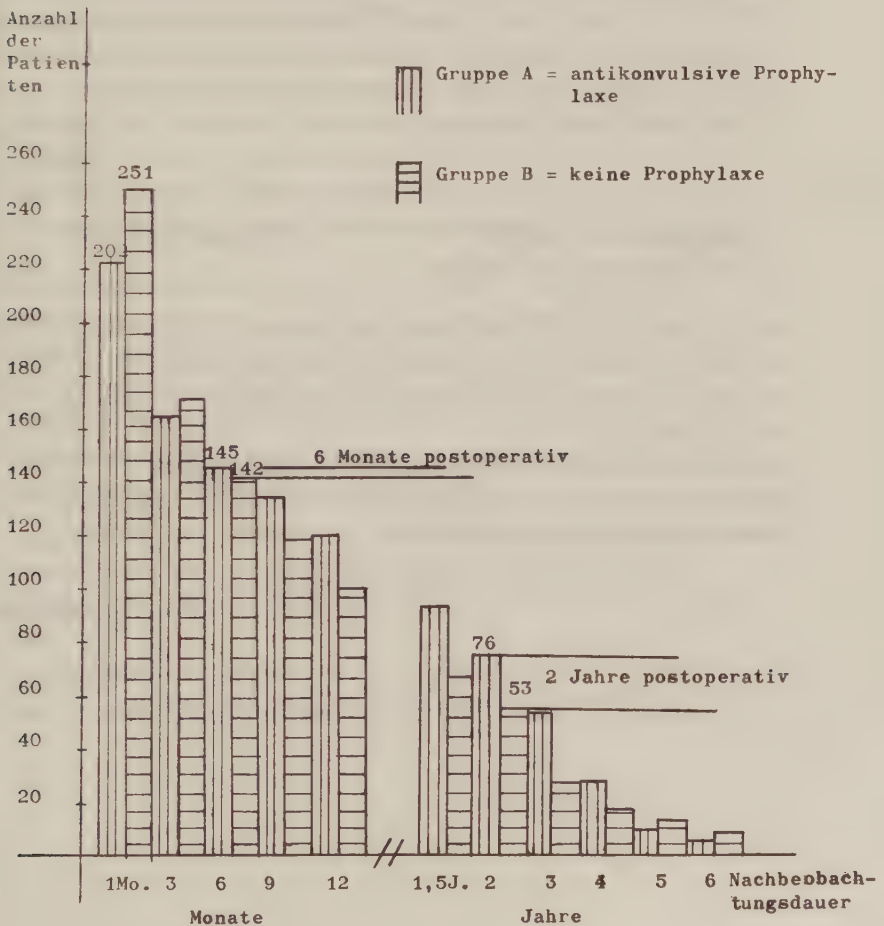
zu Tabelle 9

Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweiligen Gruppengesamtheiten.

Gruppengesamtheit bei A 202 Patienten

Gruppengesamtheit bei B 251 Patienten

Abb. 2: Darstellung der kontrollierten Fälle in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit.



2.5.1 Mittlere, postoperative Nachbeobachtungsdauer von allen Patienten.

Bei der antikonvulsiv behandelten Patientengruppe (Gruppe A) betrug die mittlere Nachbeobachtungsdauer 1,8 Jahre. Das kleinste Intervall betrug 2 Wochen, das längste Intervall bei Gruppe A war 9 Jahre und 7 Monate.

Bei der nicht behandelten Patientengruppe (Gruppe B) betrug die mittlere Nachbeobachtungsdauer 1,3 Jahre. Das kleinste Intervall der Gruppe B war 2 Wochen, das längste Intervall betrug 16 Jahre und 4 Monate.

Die Patienten, die weniger als 6 Monate nachkontrolliert wurden, werden in der Vergleichsstatistik im Punkt IV.4 dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

2.5.2 Mittlere Nachbeobachtungszeit bei den Patienten, die präoperativ keinen Anfall hatten und länger als 6 Monate nachbeobachtet werden konnten.

Bei der Gruppe A erfüllten diese Bedingungen 90 Patienten. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 2,4 Jahre. Bei der Vergleichsgruppe B erfüllten 136 Patienten diese Bedingungen.

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 2,2 Jahre. Diese beiden Patientengruppen werden in Punkt IV.4 dieser Arbeit vergleichend ausgewertet.

IV. Ergebnisse

1. Vorbemerkungen

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist wesentlich davon abhängig, wieviel Patienten zur Auswertung herangezogen werden, und wie lange der postoperative Krankheitsverlauf kontrolliert werden konnte. Die Patienten erschienen in den ersten Monaten postoperativ, trotz oft sehr langer Anreisewege, sehr zahlreich zu den Kontrolluntersuchungen. Deshalb stehen hier bei der Auswertung große Patientenzahlen zur Verfügung: bei der Gruppe A (Prophylaxe) 202 Patienten, bei der Gruppe B (keine Prophylaxe) 251 Patienten. Zwei Jahre nach der Operation jedoch konnten bei der Gruppe A nur noch in 76 Fällen (37,6%), bei der Gruppe B nur noch in 53 Fällen (21,1%) Nachuntersuchungen durchgeführt werden (siehe Tabelle 9 und Abbildung 2).

Um bei der Auswertung sowohl das gesamte Patientenkollektiv betrachten zu können, als auch eine spezielle Aussage über die langfristig kontrollierten Patienten machen zu können, wurden die Gruppen A und B in Untergruppen aufgeteilt.

Im Abschnitt IV.2 wird die Gesamtheit der Patienten betrachtet.

Im Abschnitt IV.3 werden die Ergebnisse bei der separaten Betrachtung der Gruppen A und B aufgeführt.

Im Abschnitt IV.4 werden nur die Fälle der Gruppen A und B ausgewertet, die präoperativ keinen Anfall hatten und die postoperativ länger als sechs Monate kontrolliert werden konnten.

Im Abschnitt IV.5 werden nur die Fälle betrachtet, die postoperativ länger als zwei Jahre kontrolliert werden konnten.

2. Betrachtung des gesamten, zur Auswertung herangezogenen Patientenkollektives.

2.1 Krankheiten, die zum neurochirurgischen Eingriff führten.
Es sind die klinischen Krankengeschichten von 453 Patienten zur Auswertung herangezogen worden. Bei allen 453 Patienten wurde ein intracranieller, chirurgischer Eingriff vorgenommen. Hirntumoren waren in 338 Fällen, traumatische und spontane Hämatom und raumfordernde Impressionsfrakturen in 115 Fällen Anlaß zum neurochirurgischen Eingriff. Weitere Angaben über die Diagnosen können aus dem Punkt III.3 dieser Arbeit ersehen werden.

2.2 Anfallshäufigkeit und Anfallsart präoperativ.

Von den 338 Patienten mit einem Gehirntumor hatten präoperativ 77 Patienten (22,8%) einen oder mehrere epileptische Anfälle. In der Literatur wird die Epilepsiehäufigkeit bei cerebralen Neoplasmen mit 35% angegeben (4). Die niedrigere Häufigkeit des Auftretens epileptischer Anfälle bei Gehirntumoren in unserer Patientengruppe dürfte auf das relativ frühe Stadium der Tumoren zurückzuführen sein. Die präoperativen Anfälle waren in 43 Fällen (55,8%) als generalisierte, Anfälle, in 28 Fällen (36,4%) als partielle Anfälle beschrieben und in 6 Fällen (7,8%) konnten sie nicht klassifiziert werden. Diese Einteilung wurde vorgenommen nach den Vorschlägen der WHO (17,18).

Von den 115 Patienten, bei denen nach einem intracraniellen Hämatom ein intracranieller Eingriff notwendig war, hatten 6 Patienten vor der Operation einen epileptischen Anfall. Bei 3 Patienten war das Anfallsgeschehen so beschrieben, daß es als generalisiert sekundär bezeichnet werden kann. Bei 2 Patienten waren es partielle Anfälle, und bei einem Patient wurde der Anfall nicht klassifiziert.

2.3 Art der intracraniellen Prozesse und Häufigkeit der Anfälle

In der nachfolgenden Tabelle soll gezeigt werden, wie sich die Anfallshäufigkeit bei den einzelnen Tumor- und Diagnosegruppen verhält. Außerdem soll der Anteil der Patienten mit Anfällen vor und nach der Operation in den einzelnen Krankheitsgruppen gezeigt werden.

Tabelle 10

Beziehung zwischen der Art des raumfordernden Prozesses und der Häufigkeit der Anfälle vor und nach der Operation.

	Anzahl der Patienten	Patienten mit Anfällen			
		vor der Operation	nach der Operation		
		Anzahl	%	Anzahl	%
Mesodermale Tumoren	104	31	29,8	19	18,3
Neuroepitheliale Tumoren	117	33	28,2	32	27,3
Ektodermale Tumoren (Kraniopharyngiome)	9	0	0	0	0
Gefäßnißbildungen	79	7	8,9	13	16,4
Hämatome	87	2	2,3	13	15,0
sonstige, raumfordernde Prozesse	57	10	17,5	9	15,8
Gesamt	453	83	18,32	86	18,98

In der Gruppe der mesodermalen Tumoren hatten präoperativ 31 Patienten (29,8%) Anfälle, postoperativ 19 (18,3%). In dieser Gruppe war die Reduktion der Anfallshäufigkeit nach der Operation am ausgeprägtesten, von 29,8% auf 18,3%. Am häufigsten traten postoperativ bei den Patienten mit neuroepithelialen Tumoren Anfälle auf. Präoperativ war die

Anfallshäufigkeit bei der Gruppe mit mesodermalen Tumoren mit 31 Patienten (29,8%) am höchsten.

Bei den 9 Patienten mit einem Kraniopharyngiom wurde weder vor noch nach der Operation von einem Anfall berichtet. Die Patientengruppen mit Gefäßmißbildungen und Hämatomen wiesen postoperativ mehr Patienten mit Anfällen auf als präoperativ.

2.4. Korrelation zwischen Lokalisation der Hirnschädigung und dem Auftreten postoperativer epileptischer Anfälle bei allen Patienten.

Tabelle 11

Lokalisation der Hirnschädigung und Anfallshäufigkeit.

Anatomische Lage	Fallzahl	Anfälle	% Anteil
frontal	89	21	23,6 !
frontobasal	20	3	15,0
frontotemporal	14	3	21,4
temporal	92	17	18,7
temporoparietal	28	4	14,3
parietal	57	13	22,8
parietooccipital	22	3	13,6
occipital	25	4	20,0
präzentral	24	7	29,2 !
parasagittal und Falx	19	4	21,1
diffus	8	1	12,5
(Aneurysmen)	56	5	8,9

In der Beziehung Anfallshäufigkeit - Lokalisation des intrakraniellen Prozesses bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen der behandelten und der nicht behandelten Patientengruppe.

3. Ergebnisse bei der Betrachtung aller Patienten in den jeweiligen Gruppen A und B

3.1 Antikonvulsiv behandelte Gruppe (Gruppe A)

Die Patientengruppe A umfaßt 202 Patienten. Alle 202 Patienten wurden postoperativ antikonvulsiv behandelt. Die Struktur dieser Vergleichsgruppe wurde in Punkt III. 2 dieser Arbeit dargestellt.

3.1.1 Häufigkeit der Anfälle postoperativ.

Von den 202 untersuchten Patienten, die postoperativ antikonvulsiv behandelt wurden, bekamen 48 Patienten (23,7%) nach der Operation Anfälle.

3.1.2 Anfälle präoperativ

Vor der Operation hatten von den 202 Patienten 71 (35,1%) bereits Anfälle. Von diesen 71 Patienten mit präoperativen Anfällen waren in der kontrollierten Zeit nach der Operation 45 Patienten (63,3%) anfallsfrei.

3.1.3 Anfälle prä- und postoperativ

Bei 26 Patienten der antikonvulsiv behandelten Gruppe persistierten die epileptischen Anfälle nach dem intracerebralen Eingriff.

3.1.4 Anfälle erstmals postoperativ

Bei 22 Patienten (10,9%) der Gruppe A traten trotz der antikonvulsiven Prophylaxe postoperativ erstmals Anfälle auf.

3.1.5 Anfallsfreie Intervalle nach der Operation

Das mittlere, anfallsfreie, postoperative Intervall, das ist die mittlere Zeitdauer von der Operation bis zum ersten Anfall, betrug bei der Gruppe A 1 Jahr. Der früheste Anfall trat am ersten Tag nach der Operation auf, das längste Inter-

vall betrug 4 Jahre und 2 Monate.

Die nachfolgende Tabelle zeigt, wie sich die Patienten mit Anfällen auf die einzelnen, anfallsfreien Intervallgruppen verteilen. In dieser Aufstellung sind nur die Patienten, die erstmals postoperativ einen Anfall hatten.

Tabelle 12

Anfallsfreie, postoperative Intervalle bei Patienten mit Anfällen in der Gruppe A und Gruppe B

Anfallsfreies Intervall postoperativ von	Gruppe A		Gruppe B	
	Anzahl	%	Anzahl	%
weniger als 3 Monate	18	37,5	12	31,6
3 - 6 Monate	5	10,4	4	10,5
6 - 12 Monate	9	18,8	6	15,8
12 - 24 Monate	7	14,5	8	21,1
2 - 5 Jahre	9	18,8	6	15,8
mehr als 5 Jahre	0	0	2	5,2
Summe	48	100	38	100

MUMENTHALER (39) gibt an, daß innerhalb der ersten 6 Monate nach der Operation fast die Hälfte, innerhalb von 2 Jahren etwa 80% der Fälle von posttraumatischer Epilepsie manifest geworden sind.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten lag das erste, postoperative, epileptische Anfallsgeschehen bei der Gruppe A in 23 Fällen (47,9%) innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ und in 39 Fällen (81,2%) innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Operation.

3.1.6 Anfallsart

In der Gruppe A hatten 48 Patienten (23,7%) postoperativ auftretende Anfälle. Nach den klinischen Aufzeichnungen konnten 21 Fälle (43,8%) nach der von GASTAUT (17,18) vorgeschlagenen Einteilung als generalisierte Anfälle klassifiziert werden, 17 Fälle (35,4%) waren als partielle Anfälle beschrieben, und 10 Fälle (20,8%) konnten nicht klassifiziert werden. Von den 48 Patienten mit epileptischen Anfällen war das Anfallsgeschehen in 14 Fällen einmalig. Es kann also bei diesen Patienten nicht von einer "postoperativen Epilepsie" gesprochen werden. In 12 Fällen von den 48 Patienten mit postoperativen Anfällen trat der erste Anfall postoperativ nach plötzlichem Absetzen oder Vergessen der antikonvulsiven Medikamente auf. Bei 7 Patienten, die nach plötzlichem Entzug der Antikonvulsiva einen Anfall erlitten, war die antikonvulsive Medikation reine Prophylaxe, das heißt, sie hatten auch vor der Operation noch keinen epileptischen Anfall.

3.1.7 Beziehung zwischen Art des raumfordernden Prozesses und der prä- und postoperativen Anfallshäufigkeit.

Tabelle 13

Korrelation von Art des raumfordernden Prozesses und präoperativer Anfallshäufigkeit sowie Art des raumfordernden Prozesses und postoperativer Anfallshäufigkeit bei den Patienten der Gruppe A.

	Anzahl der Patienten	Patienten mit Anfällen			
		vor der Operation	nach der Operation		
		Anzahl	%	Anzahl	%
Mesodermale Tumoren	50	27	54	12	24,0
Neuroepitheliale Tumoren	58	28	48,2	20	34,5
Ektodermale Tumoren (Kraniopharyngiome)	2	0	0	0	0
Gefäßmißbildungen	43	6	13,9	9	20,9
Hämatome	23	1	4,3	2	8,7
sonstige raumfordernde Prozesse	26	9	34,6	5	19,2
Gesamt	202	71	35,1	48	23,7

3.1.8 Zur Anfallsprophylaxe verwendete Antikonvulsiva.

Tabelle 14

Mit den verschiedenen Medikamenten behandelte Patienten und die Anzahl der Fälle, bei denen es zu Anfällen vor, vor und nach, und nur nach der Operation gekommen ist.

	Behandelte Patienten	Patienten mit Anfällen		
		nur präoperativ	prä-und postoperativ	nur postoperativ
Kombinationspräparate				
Apydan ^R	125	18	9	7
Zentropil comp. ^R	1	0	0	0
Zentronal ^R	1	1	0	0
Hydantoin-Derivate				
Zentropil ^R	21	7	5	1
Epanutin ^R	3	2	0	0
Hydropyrimidin-4-6- dion-Derivat				
Mylepsin ^R	5	3	0	1
Additionstherapie	5	2	1	2
Therapieversuche mit verschiedenen Medi- kamenten				
	41	12	11	11
Gesamt	202	45	26	22

Die Präventivmedikation wurde in den jeweiligen Normaldosen durchgeführt. Die Dosen der verordneten Medikamente wurden bei Therapieresistenz erhöht. Bei fortdauernder Resistenz wurden die verschiedenen Antikonvulsiva entweder kombiniert oder überlappend ausgetauscht. In der Regel wurde die prophylaktische Medikation bei Anfallsfreiheit von ca. 1 1/2 bis 2 Jahren allmählich abgesetzt.

3.2 Nicht antikonvulsiv behandelte Gruppe (Gruppe B)

Die Patientengruppe B umfaßt 251 Patienten. Keiner dieser 251 Patienten wurde nach der Gehirnoperation prophylaktisch mit einem Antikonvulsivum behandelt. Die Struktur dieser Vergleichsgruppe wurde in Punkt III.2 dieser Arbeit dargestellt.

3.2.1 Häufigkeit des Auftretens postoperativer, epileptischer Anfälle.

Von den 251 untersuchten Patienten, die nach der Gehirnoperation nicht prophylaktisch behandelt wurden, bekamen in dem kontrollierten, postoperativen Zeitraum 38 Patienten (15,1%) epileptische Anfälle.

3.2.2 Häufigkeit des Auftretens präoperativer, epileptischer Anfälle.

Von den 251 Patienten hatten präoperativ 12 (4,8%) einen Anfall. Hier soll darauf hingewiesen werden, daß es sich bei diesen 12 Patienten um Fälle handelte, die einer antikonvulsiven Behandlung bedurft hätten, diese aber entweder ablehnten oder nicht tolerierten. Bei einer Patientin dieser 12 Fälle wurde das Anfallsgeschehen als "fraglicher, fokaler Jacksonanfall im linken Arm" beschrieben. Bei dieser Patientin lag ein Glioblastom mit dem Malignitätsgrad III rechtsparietal vor. Von den 12 Patienten mit präoperativen Anfällen in dieser Gruppe waren in der kontrollierten Zeit postoperativ 8 Patienten anfallsfrei. Bei 6 von diesen 8 Patienten betrug die postoperativ kontrollierte Zeit jedoch nur ca. 2 Monate. Nach Literaturangaben werden ca. 40 bis 50 % der Patienten mit intracraniellen Raumforderungen und präoperativen Anfällen postoperativ von ihren Anfällen befreit oder gebessert (41,67).

3.2.3 Patienten mit Anfällen vor und nach der Operation.

Bei 4 Patienten der nicht behandelten Gruppe traten die epileptischen Anfälle nach dem intracerebralen Eingriff wieder auf. In den 4 Fällen wurde sofort nach dem ersten Anfall eine antikonvulsive Medikation begonnen. Bei 2 Patienten wurde unter der Therapie von keinem weiteren Anfall mehr berichtet. Bei 1 Patienten konnten auch durch eine kombinierte, antiepileptische Medikation die partiellen Anfälle nicht unterdrückt werden. Bei 4. Patienten dieser Gruppe lag ein Rezidiv des Gehirntumors vor. Über den Krankheitsverlauf nach Beginn der antikonvulsiven Therapie wurde in diesem Falle nicht mehr weiterberichtet.

3.2.4 Patienten mit erstmals postoperativ auftretenden, epileptischen Anfällen.

In der Gruppe B traten in 34 Fällen, das entspricht 13,5% von 251 Patienten, erstmals postoperativ Anfälle auf. PRILL, A. (51) gibt im Jahre 1969 an, daß die posttraumatische Epilepsie mit 10 (-15)% veranschlagt werden darf. Bei offenen Hirnverletzungen sei jedoch die symptomatische Epilepsie eine häufigere Folge. Das Risiko einer Spätepilepsie ist nach JENNETT, W.B. (1962) (28) bei intracraniellen Hämatomen viermal, und bei Impressionsfrakturen dreimal so hoch wie bei gedeckten Schädelhirntraumen.

3.2.5 Anfallsfreie Intervalle nach der Operation.

Das mittlere, anfallsfreie, postoperative Intervall betrug bei der Gruppe B 1,3 Jahre. Es ist somit um 0,3 Jahre länger als das bei der Gruppe A. Der früheste Anfall trat am ersten Tag nach der Operation auf. Das längste Intervall betrug 11 Jahre. Die Tabelle unter Punkt 3.1.5 dieser Arbeit zeigt die einzelnen anfallsfreien Zeitintervalle nach der Operation bei Patienten mit Anfällen sowohl der Gruppe A als auch der Gruppe B.

Bei den 38 untersuchten Patienten mit postoperativen Anfällen der Gruppe B lag der erste Anfall bei 16 Patienten (42,1%) innerhalb der ersten 6 Monate nach der Operation und bei 30 Patienten (78,9%) innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Operation.

3.2.6 Anfallsart

In der Gruppe B hatten 38 Patienten (15,1%) postoperativ auftretende Anfälle. Nach den klinischen Aufzeichnungen konnten 20 Fälle (22,7%) nach der von GASTAUT, H. (17,18) vorgeschlagenen Einteilung als generalisierte Anfälle klassifiziert werden, 17 Fälle (44,7%) waren als partielle Anfälle beschrieben, und 1 Fall konnte nicht klassifiziert werden.

Das Anfallsgeschehen war in 13 Fällen (34,2%) einmalig. Der erste Anfall postoperativ trat bei einem 27-jährigen Patienten nach Alkoholmißbrauch und Schlafentzug auf. Das anfallsfreie Intervall betrug bei diesem Patienten 1 Jahr und 5 Monate. Die Operationsursache war ein apfelsinen-großes, intracerebrales Hämatom rechts parietooccipital, das bei der Operation entfernt wurde.

Eine 31-jährige Frau, bei der ein kastaniengroßes Glioblastom linkstemporal entfernt wurde, bekam 3 Monate nach der Operation partielle, epileptische Anfälle im Zusammenhang mit der Menses. Nach einer Kombinationsbehandlung mit Maliasin und Phenhydantol traten keine weiteren epileptischen Anfälle mehr auf.

3.2.7 Beziehung zwischen Art des raumfordernden Prozesses und der prä- und postoperativen Anfallshäufigkeit.

In der nachfolgenden Tabelle 15 zeigt sich, daß bei den Patienten mit einem Tumor der neuroepithelialen Gruppe die postoperative Anfallsrate mit 20,3% (12 von 59) am höchsten ist. Die Patienten, die wegen einem intracraniellen Hämatom

operiert wurden, hatten mit 11 von 64 Fällen (17,2%) eine relativ hohe, postoperative Anfallshäufigkeit.

Tabelle 15

Beziehung zwischen Art des raumfordernden Prozesses und der prä- und postoperativen Anfallshäufigkeit bei der Gruppe B.

	Anzahl der Patienten	Patienten mit Anfällen			
		vor der Operation		nach der Operation	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Mesodermale Tumoren	54	4	7,4	7	13,0
Neuroepitheliale Tumoren	59	5	8,4	12	20,3
Ektodermale Tumoren (Kraniopharyngiome)	7	0	0	0	0
Gefäßmißbildungen	36	1	2,7	4	11,1
Hämatome	64	1	1,5	11	17,2
sonstige raumfordernde Prozesse	31	1	3,2	4	12,9
Gesamt	251	12	4,8	38	15,1

4. Zusammenfassung der Ergebnisse der Untersuchung von
Gruppe A und Gruppe B.

Tabelle 16

Gegenüberstellung von Ergebnissen bei der Betrachtung der antikonvulsiv behandelten Gruppe A und der nicht behandelten Gruppe B.

	Gruppe A		Gruppe B	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Patientenanzahl gesamt	202	100	251	100
vor der Operation	71	35,1	12	4,8
nach der Operation	48	23,7	38	15,1
Patienten mit Anfällen	in 14 Fällen einmalig		in 13 Fällen einmalig	
vor u. nach der Operation	26	(12,9)	4	(1,6)
nur nach der Operation	22	10,9	34	13,5
"Befreiung" von den Anfällen "durch" die Operat.	45	(63,3% von 71)	8	(66,6% von 12)
Mittleres, anfallsfreies Intervall	1 Jahr		1,3 Jahre	
Mittlere Nachbeobachtungsdauer	1,8 Jahre		1,3 Jahre	

5. Betrachtung nur der Patienten, die präoperativ anfallsfrei waren und länger als 6 Monate postoperativ nachbeobachtet werden konnten.

Es werden in diesem Punkt, im Gegensatz zum vorherigen Abschnitt, gleichzeitig die prophylaktisch behandelte Patientengruppe A und die nicht behandelte Patientengruppe B untersucht.

Den geforderten Kriterien, daß die untersuchten Patienten vor der Operation anfallsfrei waren und mehr als 6 Monate postoperativ kontrolliert wurden, entsprachen bei der Gruppe A 90, bei der Vergleichsgruppe B 136 Patienten. Die beiden Kollektive waren hinsichtlich der Faktoren, die das Auftreten der Epilepsie beeinflussen, gut vergleichbar. Die Strukturgleichheit der beiden Gruppen hinsichtlich der Tumorart, der Verletzungsschwere, der anatomischen Lokalisation, der intracraniellen Raumforderung, der Altersverteilung der Patienten und der Katamnesedauer wurde im Punkt II.2 dieser Arbeit dargestellt. Das für die Vergleichbarkeit der postoperativen Epilepsie sehr wichtige Kriterium der Anfallsfreiheit vor der Operation ist in allen Fällen der beiden hier untersuchten Gruppen erfüllt.

Um diese Untergruppen von den Gesamtgruppen A und B zu unterscheiden, sollen sie im weiteren mit einem Index als Gruppe A_1 und Gruppe B_1 bezeichnet werden. Die mittlere Katamnesedauer betrug bei der behandelten Gruppe A_1 2,4 Jahre, bei der nicht behandelten Gruppe B_1 2,2 Jahre (siehe Punkt 2.5.2).

- 5.1. Incidenzrate der postoperativen, epileptischen Anfälle.
(Vergleich der Häufigkeiten der Gruppe A_1 und B_1)

Bei den 90 prophylaktisch antikonvulsiv behandelten Patienten der Gruppe A_1 kam es in 19 Fällen (21,1%) postoperativ zu einem oder mehreren epileptischen Anfällen. Bei den 136 nicht behandelten Patienten der Vergleichsgruppe B_1 kam es in 30

Fällen (22,0%) postoperativ zu einem oder mehreren epileptischen Anfällen.

Nach dem Vierfelder-Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit oder Homogenität (SACHS, L.) (58) ergibt sich mit den oben angegebenen Besetzungszahlen folgendes Viererfeld:

Vierfeldertafel zum Chi-Quadrat-Test

M_1 M_2	Anfälle	keine Anfälle	Summe
A_1	19	71	90
B_1	30	106	136
Summe	49	177	226

M_1 , Merkmal eins: postoperative, epileptische Anfallshäufigkeit

M_2 , Merkmal zwei: antikonvulsive Prophylaxe

A_1 : prophylaktisch behandelte Patientengruppe

B_1 : nicht behandelte Patientengruppe

Aus dem Viererfeld errechnet sich die Prüfgröße zu

$$\text{Chi-Quadrat}_{\text{beob.}} = 0,03$$

Aus der Tabelle (SACHS, L. Tafelanhang) entnimmt man

$$\text{Chi-Quadrat}_{(0,05;1)} = 3,84$$

Da $\text{Chi-Quadrat}_{\text{beob.}} = 0,03$ $3,84 = \text{Chi-Quadrat}_{(0,05;1)}$ ist eine

Abhängigkeit zwischen Prophylaxe und Anfallshäufigkeit nicht feststellbar.

5.2. Anfallsfreie Intervalle in den Gruppen A_1 und B_1 .Tabelle 17

Anfallsfreie, postoperative Intervalle bei Patienten mit Anfällen in der Gruppe A_1 und der Gruppe B_1

Anfallsfreies Intervall postoperativ von	Gruppe A_1		Gruppe B_1	
	Anzahl	%	Anzahl	%
weniger als 3 Monate	2	10,5	8	26,6
3 bis 6 Monate	4	21,1	2	6,7
6 bis 12 Monate	6	31,6	5	16,7
12 bis 24 Monate	5	26,3	7	23,3
2 bis 5 Jahre	2	10,5	6	20,0
mehr als 5 Jahre	0	0	2	6,7
Summe	19	100,0	30	100,0

Bei den hier untersuchten Patienten lag das erste, postoperative, epileptische Anfallsgeschehen bei der Gruppe A_1 in 6 Fällen (31,6%) innerhalb der ersten 6 Monate und in 17 Fällen (89,5%) innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Operation.

Als mittleres, anfallsfreies Intervall ergab sich in der Gruppe A_1 11,2 Monate, in der Gruppe B_1 16,2 Monate. Zur Berechnung der Mittelwerte wurden nur Patienten mit postoperativen Anfällen herangezogen.

6. Ergebnisse bei der Auswertung nur der Patienten, die länger als zwei Jahre nachkontrolliert werden konnten.

Von den postoperativ, antikonvulsiv behandelten Patienten konnten 76 länger als zwei Jahre nachbeobachtet werden.

Diese 76 Fälle sollen weiterhin als Gruppe A₂ bezeichnet werden. Von diesen 76 Personen hatten vor der Operation bereits 31 einen oder mehrere epileptische Anfälle. Bei 13 von diesen 31 traten die Anfälle trotz antikonvulsiver Medikation postoperativ auf.

18 Patienten waren durch die Operation mit nachfolgender, antiepileptischer Therapie in der kontrollierten Zeit anfallsfrei. Erstmalige, postoperative, epileptische Anfälle traten trotz antikonvulsiver Prophylaxe in 12 Fällen auf. 25 Patienten (32,8%) von den untersuchten 76 hatten postoperativ Anfälle. Das mittlere, anfallsfreie Intervall errechnete sich aus diesen Fällen zu 18 Monaten.

Von den postoperativ nicht antikonvulsiv behandelten Patienten konnten 53 länger als 2 Jahre nachbeobachtet werden. Diese 53 Fälle sollen weiterhin als Gruppe B₂ bezeichnet werden. Von diesen 53 Patienten hatte nur einer vor der Operation einen epileptischen Anfall. Dieser Patient hatte auch postoperativ partielle, epileptische Anfälle. In dieser Gruppe B₂ kam es in 16 Fällen zu einem erstmaligen, postoperativen Anfallsgeschehen. 17 Patienten (32,0%) von den untersuchten 53 hatten postoperativ Anfälle. Aus diesen 17 Fällen errechnete sich ein mittleres, anfallsfreies Intervall nach der Operation zu 24 Monaten.

Tabelle 18

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Gruppe A₂ und der Gruppe B₂

		Gruppe A ₂		Gruppe B ₂	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Patientenzahl gesamt		76	100	55	100
Patienten mit Anfällen	vor der Operation	31	40,8	1	(1,8)
	nach der Operation	25	32,8	17	32,0
	vor und nach der Operation	13	(17,1)	1	(1,8)
	nur nach der Operation	12	15,8	16	30,7
"Befreiung" von den Anfällen "durch" die Operat.		18	23,7	0	0
Mittleres, anfalls-freies Intervall		2 Jahre		1,5 Jahre	
Anfallsart (postoperativ)		15 gen. Anfälle 10 part. Anfälle		9 gen. Anfälle 7 part. Anfälle 1 unklassifiziert	

6.1 Vergleich der postoperativen Anfallshäufigkeit bei den Patienten der Gruppe A₂ und B₂, die präoperativ anfallsfrei waren.

Vor der Operation anfallsfrei waren bei der prophylaktisch behandelten Gruppe A₂ 45 Patienten. Von diesen 45 Fällen hatten postoperativ 12 (26,6%) einen oder mehrere epileptische Anfälle

In der nicht antikonvulsiv behandelten Gruppe B₂ waren vor der Operation 52 Patienten anfallsfrei. Von diesen 52 Fällen hatten postoperativ 16 (30,7%) einen oder mehrere Anfälle.

Es soll nun mit dem Chi-Quadrat-Vierfelder-Test statistisch geprüft werden, ob eine Abhängigkeit zwischen der "kleineren" Anfallshäufigkeit in der Gruppe A₂ und der antikonvulsiven Prophylaxe besteht. Nach dem Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit oder Homogenität (SACHS, L.) ergibt sich mit den oben angegebenen Besetzungszahlen folgendes Viererfeld:

Vierfeldertafel zum Chi-Quadrat-Test für Gruppe A_2 und Gruppe B_2

M_1 M_2	Anfälle	keine Anfälle	Summen
A_2	12	33	45
B_2	16	36	52
Summe	28	69	97

M_1 , Merkmal eins: postoperative Anfallshäufigkeit

M_2 , Merkmal zwei: antikonvulsive Prophylaxe

A_2 : prophylaktisch behandelte Patientengruppe

B_2 : nicht behandelte Patientengruppe

Aus dem Viererfeld errechnet sich die Prüfgröße zu

$$\text{Chi-Quadrat}_{\text{beob.}} = 0,19$$

Aus der Tabelle (SACHS, L., Tafelanhang) entnimmt man

$$\text{Chi-Quadrat}_{(0,05;1)} = 3,84$$

Da $\text{Chi-Quadrat}_{\text{beob.}} = 0,19$ $3,84 = \text{Chi-Quadrat}_{(0,05;1)}$ ist

eine Abhängigkeit zwischen Prophylaxe und Anfallshäufigkeit auch bei den Untergruppen A_2 und B_2 nicht feststellbar.

V. Diskussion

Eine Frage, die man sich vor der kritischen Beurteilung der gewonnenen Ergebnisse stellen muß, ist die nach der Übertragbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse auf andere, als die untersuchten Verhältnisse. Da die Ergebnisse an gehirnoperierten Patienten gewonnen wurden, sind sie in erster Linie nur auf diese Patientengruppe übertragbar. Eine Übertragung auf das Schädelhirntrauma ganz allgemein wird nur unter Vorbehalt möglich sein. In der Literatur konnte von uns keine Beschreibung einer ähnlichen Untersuchung wie der vorliegenden an gehirnoperierten Patienten gefunden werden. Wir waren deshalb gezwungen, unsere Ergebnisse mit den Untersuchungsergebnissen zur posttraumatischen Epilepsie im weiten Sinne zu vergleichen, was nur bedingt möglich ist.

In den ersten zwei Jahren nach einem Schädelhirntrauma treten 80 bis 90 % der traumatischen Epilepsien auf. Deshalb müßte es möglich sein, so folgerten die tschechischen Autoren Popek und Musil im Jahr 1969, durch eine medikamentöse Anfallsprophylaxe in dieser Zeit die Inzidenzrate der posttraumatischen Epilepsie zu verringern (50).

Nachdem Servit 1960 experimentell die Wirksamkeit einer präventiven Medikation im Tierversuch nachgewiesen hatte, haben Popek, Musil und Holub die Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung bei Schädelhirnverletzten Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen in einer klinischen Vergleichsstudie gezeigt (49,50,62,63). In ihrer Studie haben sie 49 Patienten, die verschieden schwere Schädelhirntrauma erlitten hatten, prophylaktisch mit täglich 200 mg Phenytoin und 30 mg Phenobarbital behandelt. Keiner der 49 Patienten bekam in der kontrollierten Zeit, die zwischen 6 und 55 Monaten lag einen epileptischen Anfall. In der nicht präventiv behandelten Vergleichs-

gruppe (24 Patienten) traten bei 5 Patienten in der kontrollierten Zeit Anfallserscheinungen auf. Bei allen 5 Patienten waren die Anfälle einmalig und durch besondere Situationen wie Fernsehen, Alkoholabusus, Mensis, Affektsituationen und Leistungsüberforderung ausgelöst. Aufgrund dieser Ergebnisse hielten die Autoren eine präventive Medikation in der oben angegebenen Dosis bei allen Patienten mit einem Schädelhirntrauma (offen und gedeckt) für indiziert. Die Prophylaxe soll 2 Jahre durchgeführt und dann bei Anfallsfreiheit im Verlauf von 3 - 6 Monaten allmählich abgesetzt werden (50,27, 45).

Birkmayer (3) meinte, daß diese Ergebnisse künftig eine prophylaktische Maßnahme besonders bei schwer Hirnverletzten erzwingen.

Eine vorsorgliche, antikonvulsive Medikation wird auch von anderen Autoren (2,20,31,32,34,44,46,69,77) unter Einschränkungen, für sinnvoll und indiziert gehalten.

Mistler(37) befürwortet eine Prophylaxe bei Hiraverletzten in jedem Fall, und berichtet von guten Ergebnissen bei der vorsorglichen Medikation mit Carbamacepin von 49 hirngeschädigten Patienten.

In der Entscheidung über die präventive Behandlung richten sich viele Therapeuten auch nach den EEG-Befunden (44,63,72).

Werner (72) schlägt vor, in jedem Fall eine prophylaktische Medikation einzuleiten, wenn im EEG Krampfpotentiale auftreten. Von anderer Seite (13,19,36,52,69) wiederum wird darauf hingewiesen, daß bei Hirnverletzten im EEG über Jahre krampfspezifische Veränderungen beobachtet werden können, ohne daß es zur Manifestation von epileptischen Anfällen kommt, auch wenn keine prophylaktische Medikation durchgeführt wird. Da je nach Verletzungsart die Erwartungsquote der posttraumatischen Epilepsie verschieden hoch ist, wird im allgemeinen eine prophylaktische, antikonvulsive Medikation in jedem Fall bei penetrierenden Verletzungen der Zentroparietal-Region und postope-

rativ nach Hirnabszessen empfohlen, und für ratsam gehalten bei penetrierenden Verletzungen schlechthin (27,69).

Ein sicherer und überzeugender Nachweis der Effektivität einer prophylaktischen Medikation ist noch nicht erbracht worden. Aus diesem Grunde ist es nicht verwunderlich, daß von anderen Autoren (10,29,53,69) Einwände gegen eine medikamentöse Prophylaxe erhoben wurden. Als Argument werden dabei vor allem die Nebenwirkungen der Medikamente, die Schwierigkeit einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme und die damit verbundene Gefahr eines gleichsam provozierten Anfalles, sowie die Schwierigkeit beim Absetzen der antikonvulsiven Therapie angeführt (25,74). Da Anfälle die durch Exzesse wie z. B. Alkoholabusus, Schlafentzug, Leistungsstreß uws. durch eine mittlere Dosierung in der Regel nicht aufgefangen werden können, hätten intensivere Anweisungen des Arztes zur Lebensführung und zur Diätetik im weitesten Sinne oft eine anfallsverhütendere Wirkung als eine medikamentöse Prophylaxe (22,25,26). Zur medikamentösen Prophylaxe wurden bei unseren Patienten vor allem Kombinationspräparate mit der antikonvulsiven Komponente, den Hydantoinderivaten und den Barbitursäurederivaten (Apydan^R, Zentropil comp.^R, Zentronal^R) verwendet. Bei einem Teil der Patienten wurden die Hydantoinderivate Zentropil^R und Epanutin^R sowie das Hydropyrimidin -4-6-dion-Derivat Mylepsin^R verwendet (27,50).

Eine Analyse der Vertrauensbereiche der Medikamente ist uns wegen der für eine solche Berechnung zu ungenauen Informationen und der relativ kleinen Patientenzahl nicht sinnvoll erschienen.

Die experimentellen Untersuchungen (38,62,63,64) sprechen für die Wirksamkeit der Anfallsprophylaxe. Sehr schwer zu erbringen ist der Nachweis der Effektivität einer solchen Maßnahme in der Praxis. Nur in wenigen Arbeiten wurde versucht, diese Frage anhand von größeren Patientenkollektiven zu beantworten (3,23,50,54,72). Die Schwierigkeiten, beim Versuch diese Frage zu beantworten, sind in dieser Arbeit sehr deutlich geworden.

Das größte Problem, das bei statistischen Untersuchungen dieser Art immer auftritt, ist es, eine möglichst große Zahl von Patienten zu finden, die eine entsprechend lange Zeit nachkontrolliert wurden. In der Neurochirurgischen Universitätsklinik in München war es möglich so viele gehirnooperierte Patienten auszuwählen, daß die zahlenmäßigen Voraussetzungen für die Anwendung des statistischen Testes erfüllt waren. Auch kam der Großteil der Patienten regelmäßig und gern zu Kontrolluntersuchungen in die poliklinische Abteilung der Klinik, sodaß bei einem ausreichend großen Teil die kontrollierte Verlaufszeit über 2 Jahre lag.

Da die cerebrale Erregbarkeit durch viele Faktoren beeinflusst werden kann, mußten wir versuchen durch die Patientenauswahl zwei möglichst strukturgleiche Vergleichsgruppen zu bekommen. Eine völlige Strukturgleichheit muß wohl eine Idealvorstellung bleiben. Wir haben jedoch versucht, die Vergleichbarkeit in den wichtigsten Parametern darzustellen oder durch erneute Kollektivbildung herzustellen. So haben wir vor allem darauf geachtet, daß die Tumor- und Verletzungsarten, die Lokalisation der intrakraniellen Schädigung, das Alter der Patienten und die Nachbeobachtungszeiten in den beiden Gruppen vergleichbar waren.

Die Patienten die vor der Operation Anfälle hatten, wurden alle, auch bei postoperativer Anfallsfreiheit, antikonvulsiv behandelt. Es wurden deshalb beim Vergleich der präventiv behandelten mit der nicht behandelten Gruppe hinsichtlich der Wirksamkeit der Prophylaxe nur präoperativ anfallsfreie Patienten herangezogen. Denn das Risiko, daß postoperativ ein Anfall auftritt, ist bei gehirnooperierten Patienten mit präoperativen Anfällen größer, als bei Patienten die vor der chirurgischen Intervention anfallsfrei waren. Dies hat sich in unserer Arbeit auch bestätigt, so hatten von 71 Patienten mit präoperativen Anfällen trotz Prophylaxe 26 (36,6%) postoperativ Anfälle, während von 131 vor der Operation anfallsfreie Patienten trotz Prophylaxe in der gleichen Zeit nur 22 (16,8%) epileptische Krampfanfälle erlitten.

Zu erwähnen wäre auch, daß von unseren 71 Tumorpatienten mit zum größten Teil therapieresistenten, präoperativen epileptischen Anfällen 45 (63,3%) während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1,8 Jahren postoperativ anfallsfrei waren. Es läßt sich schwer beurteilen, inwieweit die chirurgische Entfernung des epileptogenen Tumors oder die medikamentöse antikonvulsive Therapie die Anfallsfreiheit bewirkten.

Der Chi-Quadrat-Vierfeldertest (58) hat ergeben, daß eine Abhängigkeit zwischen der postoperativen Anfallshäufigkeit und der durchgeführten medikamentösen Anfallsprophylaxe bei unserem Patientenkollektiv nicht feststellbar ist. Von 90 prophylaktisch behandelten Patienten bekamen 19 (21,1%) postoperativ Anfälle. Bei den 136 nicht behandelten Patienten hatten 30 (22,0%) postoperative epileptische Anfälle. Der Unterschied von 0,9% ist in diesem Falle nicht signifikant.

Bei der gesonderten Betrachtung nur der Patienten, die länger als 2 Jahre nachbeobachtet werden konnten, zeigte sich, daß von 45 prophylaktisch behandelten Patienten 12 (26,6%), von den 52 nicht antikonvulsiv behandelten 16 (30,7%) postoperative Krampfanfälle hatten. Auch dieser Unterschied von 4,1% muß nach dem internationalen topologischen Urteilsschema als nicht signifikant bezeichnet werden. Es konnte also keine Abhängigkeit zwischen Anfallsprophylaxe und Anfallshäufigkeit festgestellt werden. Wir halten deshalb eine grundsätzliche Prophylaxe bei gehirnoperierten Patienten für nicht berechtigt.

Es soll hier darauf hingewiesen werden, daß als Anfallsprophylaxe bezeichnet wird, was in der täglichen, klinischen Praxis durchführbar ist. Das heißt, die Patienten wurden über die Besonderheiten der Antikonvulsivtherapie informiert und die Antiepileptika wurden in Normaldosis verordnet. Bei den Kontrolluntersuchungen haben die Patienten dann die empfohlene Einnahme der Medikamente bestätigt. Die tatsächliche und regelmäßige

Einnahme konnte selbstverständlich nicht kontrolliert werden.

Die um 5,5% bzw. 8,7% höhere Anfallshäufigkeit bei dem länger als 2 Jahre nachbeobachteten Patientenkollektiv im Verhältnis zur Häufigkeit beim Gesamtkollektiv dürfte sich so erklären, daß gerade Patienten mit Anfällen regelmäßig und öfter zur ambulanten Kontrolle erschienen sind. Außerdem können sehr spät auftretende Anfälle nur bei langer Verlaufskontrolle mit in die Berechnung eingehen.

Es war eine der großen Schwierigkeiten dieser Arbeit, möglichst lange Zeit nach den intracraniellen Eingriffen noch Information über den postoperativen Verlauf zu erhalten. So betrugen die mittleren Nachbeobachtungszeiten bei den verglichenen Kollektiven, 2,4 Jahre bei der prophylaktisch behandelten Gruppe, und 2,2 Jahre bei der nicht behandelten Gruppe. Alle Patienten wurden länger als 6 Monate nachbeobachtet. Es ist somit gewährleistet, daß die Nachbeobachtungsdauer in den beiden Gruppen im Schnitt ungefähr gleich lang ist. In der Literatur wird angegeben, daß 50 bis 60% der Anfälle innerhalb von 1 Jahr (44,63) und 75 bis 80% innerhalb von 2 Jahren nach Gehirnverletzung bzw. Operation auftreten (6,15,39,69,70). Auch unsere Ergebnisse stimmen weitgehend mit diesen Angaben überein. Es zeigte sich auch kein wesentlicher Unterschied zwischen der präventiv behandelten Gruppe bei der 78,9% und der nicht behandelten Gruppe, bei der 81,2% der Anfälle innerhalb der ersten zwei Jahre postoperativ aufgetreten sind. Die separate Auswertung nur der Patienten, die länger als 2 Jahre nachbeobachtet werden konnten, zeigte, daß in der Gruppe mit Prophylaxe 64% (16 von 25), und in der nicht vorsorglich behandelten Gruppe 59% (10 von 17) der Anfälle innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Operation aufgetreten sind.

Das mittlere anfallsfreie Intervall postoperativ betrug bei der behandelten Gruppe A 1 Jahr bei der unbehandelten Gruppe B 1,3 Jahre. In der Gruppe A (202 Fälle) errechnete sich dieser Wert aus 48 Patienten mit Anfällen. Die Patienten wurden

im Mittel 1,8 Jahre nachbeobachtet.

In der Gruppe B (251 Fällen) errechnete sich der Mittelwert aus 38 Patienten mit postoperativen Anfällen. Die Patienten wurden im Mittel 1,3 Jahre nachbeobachtet.

In diese Berechnungen sind in jeder Gruppe je 2 Patienten mit sogenannten Frühanfällen (45,59) mit eingegangen. Bei diesen 4 Patienten traten die epileptischen Anfälle in der akuten postoperativen Phase am 1. Tag nach der Operation auf. Bei der geringen Fallzahl von Frühanfällen haben wir darauf verzichtet, sie gesondert zu betrachten. Sie sind zahlenmäßig auf die beiden Gruppen gleich verteilt und dürfen deshalb, ihrer allgemein anerkannten günstigeren Prognose wegen, keinen Einfluß auf die Aussage über die Wirksamkeit der medikamentösen Anfallsprophylaxe haben.

Die Anfälle wurden nur in wenigen Fällen von Ärzten oder vom Pflegepersonal in der Klinik beobachtet. Die verwerteten Angaben zur Anfallshäufigkeit, Anfallsart und Verlauf wurden meist von den Patienten selbst oder von deren Angehörigen gemacht. Es wäre aus diesem Grund nicht sehr sinnvoll, bei der geringen Zahl von Patienten mit postoperativen Anfällen- in der behandelten Gruppe A 48, in der nicht behandelten Gruppe B 38 - eine genauere Analyse der Anfallsart durchzuführen. Deshalb wurde in dieser Arbeit nur zwischen generalisierten Anfällen (17,18) und den partiellen Anfällen unterschieden. Dabei sind die Anfälle, die fokal begannen und sekundär generalisierten bei der Gruppe der partiellen Anfälle mitgerechnet. Vor der Operation hatten von den 453 untersuchten Patienten 83 epileptische Anfälle. In 46 Fällen (56%) waren sie als generalisierte Anfälle beschrieben, in 30 Fällen (36%) als fokale und in 7 Fällen (8%) konnten sie nicht klassifiziert werden. Hier soll berücksichtigt werden, daß der fokale Beginn in die Amnesie fallen kann.

Nach der Operation hatten von den 202 antikonvulsiv behandelten Patienten (es sind hier 71 Fälle mit präoperativen Anfällen

len enthalten) 48 Anfälle. Davon waren 21 (44%) generalisierte, 17 (36%) partielle Anfälle und in 10 Fällen (20%) waren die Angaben so widersprüchlich, daß sie nicht klassifiziert werden konnten.

Von den nicht behandelten 251 Patienten (12 Fälle mit präoperativen Anfällen) erlitten nach der Operation 38 Anfälle. Davon waren 20 (53%) generalisierte, 17 (45%) partielle Anfälle und in einem Fall war eine Klassifizierung nicht möglich.

Es zeigte sich also, daß auch in der Art der postoperativ auftretenden Anfälle kein eindeutiger Unterschied zwischen der behandelten und der nicht behandelten Gruppe bestand.

Von den 338 Patienten mit Gehirntumoren hatten präoperativ 77 (22,8%) epileptische Anfälle. In der Literatur wird die Häufigkeitsrate mit 20 bis 60% angegeben (4,5,14,21,35,61, 65,67,76). Das Auftreten eines Anfalls bei Patienten mit Gehirntumoren ist vor allem abhängig von der Art, der Lage und Malignitätsgrad des Tumors. Dies trifft sowohl für die Zeit vor, als auch nach der Operation zu. In unserer Arbeit haben wir gefunden, daß bei Patienten mit einem neuroepithelialen Gehirntumor das Risiko der postoperativen Epilepsie am höchsten ist. Dabei war kein Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen festzustellen.

Hinsichtlich der Lokalisation der intracraniellen Prozesse war kein wesentlicher Unterschied zwischen den behandelten und nicht behandelten Patienten. Bei beiden Gruppen traten am häufigsten Anfälle bei Prozessen präcentral und frontal (Häufigkeit 29%) sowie parietal, fronto temporal und parasagittal (jeweils 22%) auf. In der Tabelle 11 auf Seite 21 ist die weitere Aufteilung dargestellt.

Es läßt vermuten, daß die Auswahl von Patienten die nach dem chirurgischen Eingriff längere Zeit kontrolliert werden konnten, sowohl eine Auswahl von Fällen mit postoperativer Epilepsie, als auch eine Auswahl von Patienten mit relativ spät

auf tretenden Anfällen bedeuten könnte. Dies würde weiter heißen, daß die tatsächliche Inzidenzrate für das Auftreten reiner postoperativer Anfälle an der Neurochirurgischen Universitätsklinik, München unter dem errechneten Wert von 21,1% bzw. 22,0% liegen dürfte.

Die Anfälle waren bei beiden Gruppen in einem Drittel der Fälle ein einmaliges Ereignis. Über ähnliche Ergebnisse berichten auch die Autoren Cavenss und Russell (6,56). In der postoperativen Anfallshäufigkeit hat sich kein signifikanter Unterschied zwischen der präventiv behandelten Gruppe und der nicht behandelten Gruppe gezeigt. 12 Patienten der antikonvulsiv behandelten Gruppe haben einen epileptischen Krampfanfall nach dem Vergessen oder dem eigenmächtigen, plötzlichen Absetzen der Medikamente, erlitten. Bei 7 war die Medikation "reine" Prophylaxe.

Sehen wir diese Tatsachen und berücksichtigen auf der anderen Seite die zahlreichen und bei suffizienter Behandlung nicht harmlosen Nebenwirkungen der Antikonvulsiva, so können wir eine grundsätzliche Anfallsprophylaxe nach Gehirnoperationen nicht befürworten und halten eine prophylaktische Antikonvulsiv-Medikation nur bei den Fällen für indiziert, bei denen mehrere der beschriebenen Risikofaktoren zusammentreffen.

VI. Zusammenfassung

In den Jahren 1969 - 1973 wurde in der Neurochirurgischen Universitätsklinik in München ein Teil der Patienten nach einem intracraniellen Eingriff prophylaktisch antikonvulsiv behandelt, ein anderer Teil wurde keiner präventiv antikonvulsiven Medikation unterzogen.

Von 202 behandelten und 251 unbehandelten Patienten wurden die Krankenunterlagen ausgewertet. Der Zeitraum, in dem die Patienten nachbeobachtet werden konnten, betrug im Mittel 1,5 Jahre.

Die Vergleichbarkeit (Strukturgleichheit) der präventiv behandelten Gruppe und der nicht behandelten Gruppe in der Art und Schwere der Hirnschädigung, Lokalisation, Nachbeobachtungszeit, präoperative Anfälle, sowie Alters- und Geschlechtsverteilung, wurde dargestellt.

Die antikonvulsive Medikation wurde in den meisten Fällen mit Kombinationspräparaten durchgeführt, in denen Hydantoin-derivate und Barbitursäurederivate kombiniert waren.

Von den 453 untersuchten Patienten hatten 338 einen Hirntumor und bei 115 Patienten war die chirurgische Intervention nach einem Hämatom notwendig.

Für die vergleichende Statistik hinsichtlich der postoperativen Anfallshäufigkeit wurden nur die Fälle herangezogen, die länger als 6 Monate postoperativ nachbeobachtet werden konnten und vor der Operation anfallsfrei waren.

Dabei hatten von 90 prophylaktisch antikonvulsiv behandelten Patienten, die im Mittel 2,4 Jahre nachbeobachtet wurden, 19 (21,1%) einen oder mehrere epileptische Anfälle. Von den 136 nicht behandelten Patienten erlitten in einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,2 Jahren 30 (22,0%) einen oder mehrere Anfälle. Der Unterschied von 0,9% ist nicht signifikant.

Von den 45 präventiv behandelten Patienten, die präoperativ anfallsfrei waren und länger als 2 Jahre nachbeobachtet wurden, hatten 12 (26,6%) Anfälle. Von den 52 nicht behandelten Patienten, die die selben Bedingungen erfüllt hatten, erlitten postoperativ 16 (30,7%) Anfälle.

Nach dem Chi-Quadrat-Vierfelder-Test war auch bei dieser Patientengruppe keine Abhängigkeit zwischen der Anfallsprophylaxe und der Anfallshäufigkeit feststellbar.

In der behandelten und in der nicht behandelten Gruppe war das postoperative Anfallsgeschehen in einem Drittel der Fälle ein einmaliges Ereignis. Alle Patienten wurden sofort nach einem epileptischen Anfall antikonvulsiv behandelt.

77 (22,8%) von den 338 Patienten mit einem Gehirntumor hatten vor der Operation Anfälle.

Von 83 Patienten mit zum Teil therapieresistenten Anfällen vor der Operation waren nach dem Eingriff 64% (53 von 83) in der kontrollierten Zeit anfallsfrei.

Die postoperative Anfallsrate war bei den Patienten mit neuroepithelialen Tumoren mit 27,3% (32 von 117) am höchsten.

VII. Literaturverzeichnis

- 1 Ascroft, P. B.: Traumatic Epilepsy after Gunshot Wounds of the Head. Brit. med. J. (1941) 739-744
- 2 Bennett, A. E.: Psychiatric and Neurologic Probleme in Head Injury with Medicolegal Implications. Dis. Nerv. Syst. (Texas) 30 (1969) 314-317
- 3 Birkmayer, W.: Die Behandlung der Epilepsie. Wien. Klin. Wschr. 63, (1951) 606-609
- 4 Blanc Le, F., T. Rasmussen: Cerebral seizures and brain tumors. in: Handbook of Clinical Neurology, 15 (1974) 295-301
- 5 Bormann, H., W. Schiefer: Krampfanfälle bei Tumoren des Großhirns. Dtsch. Z. Nervenheilk. 166 (1951) 1-16
- 6 Caveness, W. F.: Onset and cessation of fits following cranio-cerebral trauma. J. Neurosurg. 7 (1963) 570-583
- 7 Caveness, W. F., H. R. Liss: Incidence of posttraumatic epilepsy. Epilepsia (Amst.) 2 (1961) 123-129
- 8 Caviness, V. S.: Epilepsy: A Late Effect of Head Injury. The Late Effects of Head Injury, edit. by A. E. Walker, W. F. Caveness, M. Critchley. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1969
- 9 Credner, L.: Klinische und soziale Auswirkungen von Hirnschädigungen. Z. ges. Neurolog. Psychiat. 126 (1930) 721
- 10 Deisenhammer, E., O. Schnopfhausen: Spezielle elektroencephalographische Probleme im Rahmen der Rehabilitation von Schädelhirntraumatikern. Wien. med. Wschr. 117 (1967) 635-637
- 11 Denny-Brown, D.: The Sequelae of war head injuries. New Engl. J. Med., 277 (1942) 771-780, 813-821
- 11a Denny-Brown, D.: The clinical aspects of traumatic epilepsy. American J. Psychiat. 100 (1944) 585-592
- 12 Dietz, H.: Die frontobasale Schädelhirnverletzung. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie Heft 130 Springer, Berlin Heidelberg New York 1970

- 13 Doose, H.: Indikation zur Einleitung und Beendigung einer antiepileptischen Therapie im Kindesalter. In: Kruse, R.: Epilepsie, Therapie-Indikation. Thieme Stuttgart 1951 S. 9-15
- 14 Driesen, W.: Epilepsie im neurochirurgischen Aspekt. In: Epilepsie und ihre Randgebiete in Klinik und Praxis. hrsg. von W. Schulte Lehmann, München 1964
- 15 Evans, J. H.: Posttraumatic epilepsy. Neurology 12 (1962) 665-674
- 16 Foerster, C., W. Penfield: Der Narbenzug am und im Gehirn bei traumatischer Epilepsie in seiner Bedeutung für das Zustandekommen der Anfälle und für die therapeutische Bekämpfung derselben. Z. ges. Neurol. Psychiat. 125 (1930) 475-572
- 17 Gastaut, H.: Classification of the Epilepsies. Proposal for an International Classification. Suppl. Epilepsia (Amst.) 10 (1969) 14-21
- 18 Gastaut, H.: Wörterbuch der Epilepsie. Deutsche Übersetzung und Bearbeitung J. Kugler, Hippokrates, Stuttgart 1976
- 19 Götze, W., M. Wolter: Grenzen der Hirnstromuntersuchung bei der Begutachtung von Hirntraumafolgen. Med. Sachverst., 53 (1957) 104-109
- 20 Hagenmüller, D.: Traumatismes crâniens et épilepsie étude évolutive de 500 traumatismes crâniens observation électro-clinique et médico-légale de 200 épiepsies traumatique. Méd. lég. domm. corpor. (Paris) 1 (1968) 28-38
- 21 Hess, R.: Die epileptogenen Hirntumoren. In: Epilepsy. Mod. Probl. Pharmacopsychiat. Vol. 4 S. 200-231, Karger, Basel/ New York 1970
- 22 Hoefer, G., L. Mayer: Bewußtseinsnahe und bewußtseinsferne Widerstände gegen die antiepileptische Therapie im Erwachsenenalter. In: Kruse, R. (Hrsg.): Epilepsie S. 111-118, Thieme, Stuttgart 1971
- 23 Hoff, H.: Vortrag bei der Neurologentagung, Bonn 1950. In: Birkmayer, W.: Die Behandlung der traumatischen Epilepsie. Wien. klin. Wschr., 63 (1951) 606-609

- 24 Hoff, H.: H. Strotzka: Die posttraumatische Epilepsie. Wien. med. Wschr., 101 (1951) 767-769
- 25 Janz, D.: Die Epilepsien, Spezielle Pathologie und Therapie. Thieme, Stuttgart 1969
- 26 Janz, D.: Zur Diätetik bei Epilepsie. Therapiewoche 16 (1970) 670-674
- 27 Janz, D.: Indikationen zur Einleitung und Beendigung einer antiepileptischen Therapie bei Jugendlichen und Erwachsenen. In: Epilepsie, hrsg. von R. Kruse, Thieme, Stuttgart 1971
- 28 Jennet, W. B.: Epilepsy After Blunt Head Injuries. Heinemann, London 1962
- 29 Kristiansen, K., G. F. Henriksen, R. Ringkjøb: Traumatic Epilepsy Prophylaxis. In: The Late Effects of Head Injury, edit. by A. E. Walker, W. F. Caveness, M. Critchley. Charles C. Thomas, Springfield, (Illinois) 1969
- 30 Kruse, R.: Epilepsie, Therapie-Indikation. Thieme, Stuttgart 1971
- 31 Lewin, W.: The Menagment of Head Injuries. Bailliére, Tindall and Cassell, London 1966
- 32 Lewis, N. R.: Rehabilitation after Head Injury, Proc. Roy. Soc. Med., 59 (1966) 623-625
- 33 Lindenberg, W.: Ein Beitrag zur medikamentösen Therapie der traumatischen Epilepsie. Münch. med. Wschr. 75 (1953) 292
- 34 Lorenz, R.: Intensivbehandlung des Schädel-Hirn-Traumas. Med. Klin. 71 (1976) 647-652
- 35 Lund, M.: Epilepsy in association with intracranial tumor. (Acta.psych.neurol.Scand., Suppl. 81). Copenhagen: Munksgaard 1952.
- 36 Matthes, A.: Epilepsie, Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart 1975
- 37 Mistler, O.: Antikonvulsivbehandlung als Prophylaxe bei frischen Hirnverletzungen und Hirnerkrankungen. Therapie der Gegenwart 111 (1972) 194
- 38 Morell, F., L. Baker: Effects of drugs on secondary epileptogenic lesions. Neurology (Minneap.) 11 (1961) 651-664

- 39 Mumenthaler, M.: Neurologie, ein kurzgefaßtes Lehrbuch für Ärzte und Studenten. Thieme, Stuttgart 1973 S. 261
- 40 Nittner, K., H. W. Steinmann: Klinik und Therapie symptomatischer Anfallsleiden. Thieme, Stuttgart 1959
- 41 Norlén, G.: Die chirurgische Behandlung intracranieller Gefäßmißbildungen, A: Angiome, In: Handbuch der Neurochirurgie Bd IV, 2. Teil Springer, Berlin Heidelberg New York 1969
- 42 Oberthür, B.: Hirnorganische Anfälle nach offenen und gedeckten Schädelhirntraumen. Diss., Köln 1970
- 43 Paillas, J. E., B. Courson, R. Naquet, N. Paillas: Epilepsie posttraumatique. Consideration sur une série de 216 observations. Sem. Hôp. Paris 38 (1962) 1191-1199
- 44 Paillas, J. E., N. Paillas, M. Bureau: Post-traumatic Epilepsy. Introduction and Clinical Observations. Epilepsia (Amst.) 11 (1970) 5-15
- 45 Pampus, J., J. Seidenfaden: Die posttraumatische Epilepsie. Fortschr. Neurol. Psychiat. 42 (1974) 329-384
- 46 Perlo, V. P.: The Use of the Electroencephalogram in the Evaluation of Head Trauma. New Eng. J. Med. 276 (1967) 104-105
- 47 Peters, G.: Zur Frage des fortschreitenden Gewebszerfalls nach Gehirnverletzungen. Ärztl. Forschung 6, 1949
- 48 Pfeiffer, J.: Morphologische Aspekte der Epilepsien, pathogenetische, pathologisch-anatomische und klinische Probleme der Epilepsien. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie. Heft 100, Springer, Berlin Göttingen Heidelberg 1963
- 49 Popek, K., V. Holub: Klinický pokus o prevenci post-traumatické epilepsie u dětí. Čas. Lék. čes. 108 (1969) 148-157
- 50 Popek, K., F. Musil: Klinický pokus o prevenci post-traumatické epilepsie po těžkých zraněních mozku u dospělých. Čas. Lék. čes. 108 (1969) 133-146
- 51 Prill, A., R. Rudzki: Untersuchungen zur Frage der posttraumatischen Epilepsie. Dtsch. Z. Nervenheilk. 195 (1969) 301-332
- 52 Pruvot, P., J. Pruvot: Major lesional focal irritative dysrhythmias without epileptic changes. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 (1972) 359

- 53 Rabe, F.: Grenzen der Therapie und Invalidität bei Patienten mit epileptischen Anfällen. *Med. Welt* 26 (1975) 1675-1678
- 54 Rapport, R. L., J. K. Penry: Pharmacologic prophylaxis of posttraumatic epilepsy. A review. *Epilepsia* (Amst.) 13 (1972) 295-304
- 55 Rodin, E. A.: The Prognosis of Patients with Epilepsy. Charles C. Thomas, Springfield (Ill.) 1968
- 56 Russell, W. R., G. A. B. Davie-Jones: Epilepsy Following the Brain Wounds of World War II. In: The Late Effects of Head Injury, edit. by A. E. Walker, W. F. Caveness, M. Critchley, Charles C. Thomas, Springfield, (Illinois) 1969
- 57 Russel, R. W., C. W. M. Whitty: Studies in traumatic epilepsy. I. Factors influencing the incidence of epilepsy after brain wounds. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 15 (1952) 93 - 98
- 58 Sachs, L.: Statistische Methoden. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1970
- 59 Scherzer, E.: Epileptische Manifestationen im akuten Stadium der Gehirnverletzung. *Wien. Zschr. Nervenkk.* 22 (1965) 132-137
- 60 Schulte, W.: Epilepsie und ihre Randgebiete in Klinik und Praxis. Lehmann, München 1964
- 61 Schumann, K., M. Brock: Der epileptische Anfall als erstes Symptom eines Hirntumors. *Nervenarzt* 39 (1968) 289-299
- 62 Servit, Z.: Prophylactic treatment of posttraumatic audiogenic epilepsy. *Nature* 188 (1960) 669
- 63 Servit, Z.: Patofyziologické základy prevence postraumatické epilepsie. *Čas. Lék. čes.* 108 (1969) 129-133
- 64 Steinmann, H. W.: Anfallsprophylaxe mit Phenobarbital im Tierexperiment. *Dtsch. Zschr. Nervenkk.* 192 (1967) 226-229
- 65 Steinmann, H. W.: Chirurgische Behandlung der Epilepsie. *Med. Welt* 26, (1975) 989-990
- 66 Sutherland, J. M., H. Tait, M. J. Eadie: The Epilepsy, Modern Diagnosis and Treatment. Second Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh and London (1974) 28-30
- 67 Tönnis, W.: Krampfanfall und Hirngeschwulst. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 176 (1975) 281-292

- 68 Vinken, P. J., G. W. Bruyn: Handbook of Clinical Neurology. Bd. 15, Nord-Holland Publishing Company, 1974 S. 274-302
- 69 Walker, A. E.: Post-Traumatic epilepsy. World Neurol. 3 (1962) 185-193
- 70 Walker, A. E., F. Eculeu: Post-traumatic Epilepsy 15 Years later. Epilepsia (Amst.) 11 (1979) 17-26
- 71 Walker, A. E., S. A. Jablon: A Follow up of Head Wounds in World War II. Veterans Administration Medical Monograph. Us Government Printing Office, Washington D. C. 1961
- 72 Werner, R.: Wertung von Krampfzeichen im EEG bei Hirntraumatikern ohne klinische Anfallssymptomatik. Dtsch. Zschr. Nervenhk. 186 (1964) 5-11
- 73 Zacher, D.: Hirnorganische Anfälle bei traumatischen, intracraniellen Hämatomen. Diss., Köln 1969
- 74 Zenker, C., C. Grok, G. Roth: Probleme und Erfahrungen beim Absetzen antikonvulsiver Therapie. Z. Kinderheilkunde 2 (1957) 152
- 75 Ziehen, V.: Vom gegenwärtigen Stand der Epilepsiebehandlung. Fortschr. Med. 73 (1955) 409
- 76 Zülch, K. J.: Vorzugssitz, Erkrankungsalter und Geschlechtsbevorzugung bei Hirngeschwülsten als bisher ungeklärte Formen der Pathoklise. Dtsch. Z. Nervenhk. 166 (1951) 91-102
- 77 Glötzer, F. L.: Posttraumatische Epilepsie. Klinik und elektrophysiologische Grundlagen. Fortschr. Med. 17 (1976) 1027-1031

Frau Professor Dr. A. Kollmannsberger danke ich
für die Überlassung des Themas und für die stets
freundlich gewährten Ratschläge sowie für die
wichtigen Hinweise bei der Durchsicht des
Entwurfs.

LEBENS LAUF

Am 20. Januar 1946 wurde ich als Sohn der Landwirtschefeute Johann Hitzler und Maria Hitzler, geb. Burger, in Dattenhausen Krs. Dillingen/Donau geboren.

Von 1952 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Dattenhausen und von 1960 bis 1963 die Landwirtschaftliche Berufsschule in Wittislingen. In der Zeit von 1960 bis 1966 arbeitete ich auf dem elterlichen Hofe und besuchte in den Wintermonaten 1964/65 und 1965/66 die Landwirtschaftliche Fachschule.

Im Herbst 1966 entschloss ich mich, das Abitur nachzuholen. Deshalb besuchte ich von September 1966 bis März 1971 das humanistische Kolleg St. Matthias in Wolfratshausen/Waldram. Dort habe ich im März 1971 das Abitur abgelegt.

Im Sommersemester 1971 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Medizinstudium. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im März 1972 und im Oktober 73 die ärztliche Vorprüfung.

Am 21. Juni 1977 legte ich an der Universität München die ärztliche Prüfung ab.

Zur Zeit arbeite ich auf der I. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching als Medizinalassistent.

